

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

A terhesség által kiváltott adrenerg denerváció vizsgálata
patkányon

Doktori értekezés összefoglaló

Csonka Dénes

Témavezető:
Prof. Dr. Falkay György

Szeged
2010

Bevezetés

A terhesség életünk egyik legrejtélyesebb jelensége. Nagyon sok megválaszolatlan kérdés merül fel minden szakaszával kapcsolatban. Számítalan biokémiai, kórélettani és farmakológiai módszert dolgoztak ki arra, hogy választ kaphassunk a terhességgel kapcsolatos élettani és kóros jelenségek, mint – koraszülés, a terhesség során kialakuló magas vérnyomással járó rendellenességek, és a gesztációs diabétesz – nyitott kérdéseire.

A terhesség során, mind az emlősökben, mind az emberben drámai változások történnek az élettani folyamatokban. Ezen változások egyike a méh beidegzésének átalakulása, mely egy jól leírt, de nem teljesen értett, éppen ezért intenzíven kutatott jelenség.

A terhesség során mind a méh vaszkulaturája, mind a simaizomzata denerválódik, és a szülés után egy lassú reinnerváció megy végbe. A beidegzésben történő változásokkal párhuzamosan alakul a méh noradrenalin szintje, valamint a noradrenalin szintézisében résztvevő enzimek, a tirozin hidroxiláz és a dopa dekarboxiláz aktivitása is. A noradrenalin szintjében bekövetkező csökkenés kimutathatóan a szimpatikus idegek degenerációjának eredménye és nem pusztán a méh megnagyobbodása miatt, az intakt idegek “kihígulásának” következménye. Mivel az adrenerg rendszernek – a prosztaglandinok és az oxitocin mellett – kulcsfontosságú szerepe van a terhes uterusz kontraktilitásának szabályozásában, ezért ez egy intenzíven vizsgált terület. Azért az adrenerg rendszert választottuk mi is vizsgálataink célpontjának, mert ez tekinthető a legfontosabbnak a méhösszehúzóerő szabályozásában, valamint ez a rendszer a tokolízis során rutinszerűen kihasznált beavatkozási pont.

Miután feltártuk az adrenerg beidegzés terhesség alatti, az uteruszban és a cervixben lezajló funkcionális változásait, érdemesnek tűnt megvizsgálni, hogyan lehetne a denervációt farmakológiailag befolyásolni, és hogy az általunk használt technika alkalmas-e erre a feladatra.

Mivel a magas vérnyomással járó rendellenességek az egész világon a terhességek során felmerülő legfontosabb komplikációk közé tartoznak, valamint nagyban hozzájárulnak az anyai és a perinatális morbiditáshoz és mortalitáshoz,

továbbá az α -methyldopa az egyik, a terhesség során leggyakrabban használt vérnyomáscsökkentő szer, ezért megvizsgáltuk a terhesség indukálta adrenerg denervációra kifejtett hatását patkány uteruszon.

Célkitűzések

- Célul tűztük ki egy új kísérletes elrendezés kidolgozását, mely alkalmas a fenti folyamat vizsgálatára tisztán funkcionális szempontból, nemcsak a terhesség alatt, hanem a kevésbé vizsgált posztpartum periódusban is.
- Feltételeztük, hogy az adrenerg idegek funkciójában történt csökkenés hamarabb kimutatható lesz, mint a strukturális változások immunhisztokémiai eljárásokkal.
- Céljaink közt szerepelt meghatározni a terhesség után a funkció helyreállását és ezt összehasonlítani az immunhisztokémiai eredményekkel.
- Vizsgáltuk továbbá, az α -methyldopa hatását az adrenerg neuronon és ennek a hatásnak a posztzinaptikus következményeit.
- Az a tény, hogy a α -methyldopa myometriális hatásai kevésbé ismertek, arra késztetett minket, hogy megpróbáljuk feltárni a myometriális noradrenalin felszabadulásra és kontraktilitásra gyakorolt hatását.

Anyag és Módszer

- *Kísérleti állatok*

A kísérletekhez Sprague-Dawley patkányokat használtunk. Az állatokat kora reggel, egy speciális ketrecben pároztattuk. Minden felhasznált nem terhes állat ösztrusz fázisban volt. Az α -methyldopa kezelésben részesült állatok, 7 napon keresztül napi 200 mg/kg hatóanyagot kaptak intraperitoneálisan, a kísérletre a 7. napon került sor. A kontroll állatok fiziológiás sóoldatot kaptak.

- *A [^3H]noradrenalin felszabadulás mérése*

A 20-30 mg-os uterusz és cervix mintákat kimetszettük, az implantációs helyekről és az implantációk közötti helyekről származó mintákat külön dolgoztuk fel. A minták nedves súlyát lemértük, majd felaprítottuk azokat, és 60 percen keresztül 10^{-7} M [^3H]noradrenalin oldatban inkubáltuk 37°C-on. Ezután a mintákat háromszor átmostuk de Jongh pufferrel, majd 60 percen keresztül folyamatosan – pargilint, dezipramint és dezoxikortikoszteront tartalmazó puffert áramoltattunk át rajtuk. A lidokainnal végzett kísérletek során, a pufferben a lidokain koncentrációja 50 μM volt. A kísérletek folyamán a puffert folyamatosan 37°C-on tartottuk, és 5% (v/v) CO_2 -t tartalmazó oxigént áramoltattunk át rajta. Egy 60 perces átmosási idő után 22 db 3 perces frakciót gyűjtöttünk. A kísérlet végén a szövetmintákat 1 ml Solvable oldatban feloldottuk. Ezek után minden frakció [^3H]noradrenalin tartalmát meghatároztuk folyadékszcintillációs spektrométerrel. Egy programozható stimulátor segítségével a szöveteket elektromosan ingereltük, az átmosási periódus után kétszer, az 5. és 15. frakciónál. Az egyes frakciók [^3H]noradrenalin tartalmát frakcionális release-ben határoztuk meg. A szöveti aktivitást, melyet dpm/mg-ban fejeztünk ki, használtuk arra, hogy leírjuk a szövet [^3H] noradrenalin felvevő kapacitását.

- *Izolált szervi vizsgálatok*

A terhes és nem terhes, kezelt és nem kezelt patkányok méhéből szövetgyűrűket metszettünk ki. A méh mindkét szarvából 2-2 gyűrűt vettünk ki, és függőlegesen rögzítettük egy 10 ml de Jongh puffert tartalmazó szövetfürdőben. A szövetmintákat 90 percig inkubáltuk. A görbe alatti területeket mértük 5 percen keresztül, a vizsgált anyagok minden koncentrációjánál.

- *A kontraktilitásra gyakorolt hatás vizsgálata*

Kumulatív noradrenalin dózis-hatás görbéket rögzítettünk a 1×10^{-10} – 1×10^{-5} M koncentráció tartományban. A szervfürdő 10^{-6} M propranolol is tartalmazott, a β -adrenerg receptorok relaxációt kiváltó hatásának kivédésére. Az inkubációs idő után, 11 különböző noradrenalin koncentrációt adtunk kumulatív módon a rendszerhez, és minden dózis után 5 percig rögzítettük az ezek által kiváltott

kontrakciós választ. A kísérlet végén 70 mM KCl-t adtunk a rendszerhez és az ezáltal kiváltott kontrakciókat tekintettük maximális tónusnak. A noradrenalin által kiváltott kontrakciókat a KCl által kiváltott kontrakciók százalékában fejeztük ki.

Ahhoz, hogy meghatározzuk az α -methyldopa hatását a β -adrenerg receptorokon mediált myometriális relaxációra, egy hasonló kísérleti elrendezést használtunk. Ebben az esetben nem adtunk propranololt a rendszerhez, az alkalmazott terbutalin koncentráció tartomány 10^{-8} – 10^{-5} M volt. A kísérlet kezdetén 50 mM KCl-ot adtunk a rendszerhez, hogy az uterusgyűrűkön egy kezdeti összehúzódot váltunk ki, ezt tekintettük a motoros aktivitás 100 %-ának.

Radioligand kötési vizsgálatok

- *Membrán preparálás*

Az uterusokat 10 mM Tris-HCl pufferben homogenizáltuk, a homogenizátumot 20000 x g-vel 10 percig centrifugáltuk, a pelletet újracentrifugáltuk. A felülúszókat összegyűjtöttük, majd 50000x g-vel 60 percig centrifugáltuk és a pelletet használtuk a telítési kísérletekhez. A membránfrakció fehérje koncentrációját Bradford módszerével határoztuk meg, marha szérum albumint használva standardként.

- *Szaturációs kötési kísérletek*

A szaturációs kísérletek során a sejtmembrán frakciót a következő anyagokkal, az adott koncentráció tartományban inkubáltuk [3 H]RX 821002 (0.2-8.0 nM, α_2 -adrenoceptorok) és [3 H]ICI 118,551 (0.5-10 nM, β_2 -adrenoceptorok) 25 °C-on 45 percen keresztül. Az inkubáció végén, a kötött radioligandot a maradék szabad radioligandtól gyors szűréssel különítettük el, majd folyadékszintillációs méréssel meghatároztuk a kötött radioaktivitást. A nonspecifikus kötést 10 μ M jelöletlen yohimbine-nel és alprenolollal határoztuk meg. A specifikus kötést az összes kötés és a nonspecifikus kötés különbségeként számoltuk ki, és a szabad radioligand koncentráció függvényében ábrázoltuk.

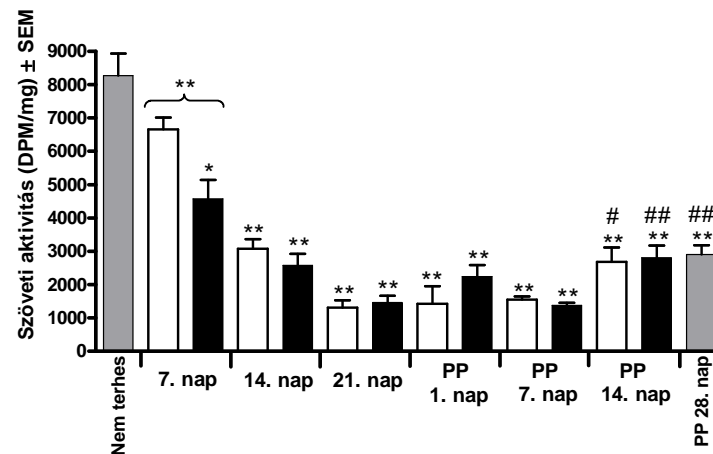
Eredmények

- *A Nátrium csatorna gátlás hatása az elektromos erőter indukálta noradrenalin felszabadulásra*

A fenti jelenség vizsgálatára 50 μ M lidokaint adtunk a pufferhez. A lidokain teljesen gátolta az elektromosan kiváltott noradrenalin felszabadulást, mely alátámasztja azt a hipotézisünket, hogy az elektromos erőter stimulálás az általunk használt paraméterekkel szelektíven váltja ki az idegi elemekből a noradrenalin felszabadulását.

- *A szöveti aktivitás meghatározásának eredményei*

A szöveti aktivitás leírja a szövet [3 H]noradrenalin felvevő kapacitásának mértékét. Azt találtuk, hogy a szöveti aktivitás a nem terhes állapotban a legmagasabb mind a myometriumban, mind a cervixben. A terhesség korai szakában, a 7. napon, a transzmitter felvétel szignifikánsan alacsonyabb az implantációs helyekről származó minták esetében. (1. ábra).



1. ábra A myometrium [3 H]noradrenalin felvevő képessége a terhesség folyamán és a posztpartum időszakban. * $P < 0,05$ és ** $P < 0,01$ a nem terhes értékhez hasonlítva; # $P < 0,05$ és ## $P < 0,01$ értékeknek felel meg a 21 napos értékhez hasonlítva. Fekete oszlopok, implantációs helyekről származó minták, fehér oszlopok, implantációk közötti helyekről származó minták.

Az implantációs és az implantációk közti helyekről származó mintáknál, a terhesség közepén (14. nap) nem volt különbség a denerváció mértékében, és ugyancsak nem tudtunk hely-specifikus különbséget kimutatni sem a terhesség végén, sem a szülés utáni időszakban. A posztpartum időszakban egy szignifikáns reinnerváció volt megfigyelhető, mely azonban nem érte el a terhesség előtti értéket a vizsgált 28 nap során és nem voltak kimutatható hely-specifikus különbségek sem.

Nem terhes állapotban az uterusz és a cervix hasonló szöveti aktivitással rendelkezett, a terhesség alatt azonban a cervixben egy sokkal kevésbé kifejezett denerváció zajlott le, mint az uteruszban és a vizsgált 21 napos posztpartum időszakban nem volt statisztikailag kimutatható reinnerváció.

- *A stimulált [³H]noradrenalin felszabadulás eredményei*

Az elektromos ingerlés jelentős [³H]noradrenalin felszabadulást eredményezett mind a nem terhes uteruszon (2. ábra), mind a nem terhes cervixen. Két ingerlést alkalmaztunk, a második inger azonban kisebb felszabadulást eredményezett, mint az első. A myometriumban egy fokozatos csökkenést tapasztaltunk a felszabadulás mértékében a terhesség folyamán, és egy fokozatos, de kevésbé kifejezett növekedést a szülést követő 28 napban. Szignifikáns különbséget találtunk az implantációs és az implantációk közötti helyekről származó szövetekben a stimulusra történő [³H]noradrenalin felszabadulás tekintetében a terhesség korai szakaszában, mely azt jelzi, hogy a denerváció az implantációs területen kezdődik. A cervixből származó mintáknál, a terhesség alatt egy fokozatos csökkenés volt megfigyelhető, mely statisztikailag nem volt szignifikáns. Az elektromos ingerlés által kiváltott [³H]noradrenalin felszabadulás szignifikánsan alacsonyabb volt a szülést követő időszakban, de 14 nappal a szülés után már közelítette a nem terhes értéket.

Az α -methyldopa myometriális hatásainak összefoglalása

- *A szöveti aktivitás meghatározása*

Az α -methyldopával történő kezelés csökkentette a jelzett noradrenalin felvételét, mind a nem terhes, mind a terhesség korai szakában lévő állatoknál. A terhesség végén is kevesebb volt a noradrenalin felvétel a kezelt állatoknál, de ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

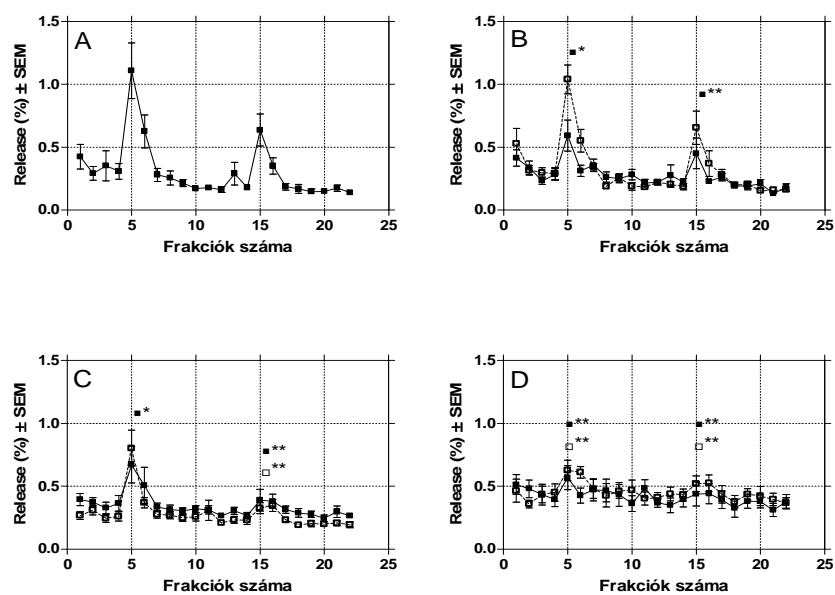
- *Az α -methyldopa hatása a stimulált [³H]noradrenalin felszabadulásra*

Az elektromos ingerlés jelentős [³H]noradrenalin felszabadulást eredményezett a nem terhes uteruszon, az α -methyldopa kezelés hatására ez a felszabadulás szinte teljesen eltűnt. A terhesség 7. napjára a [³H]noradrenalin felszabadulás csökkent mind az implantációs, mind az implantációk közötti helyekről származó minták esetében, a terhesség indukálta adrenerg denerváció miatt. Az α -methyldopa kezelés ezt a csökkenést tovább fokozta. A terhesség 21. napján nem volt szignifikáns különbség a kontroll csoporthoz viszonyítva (3. ábra).

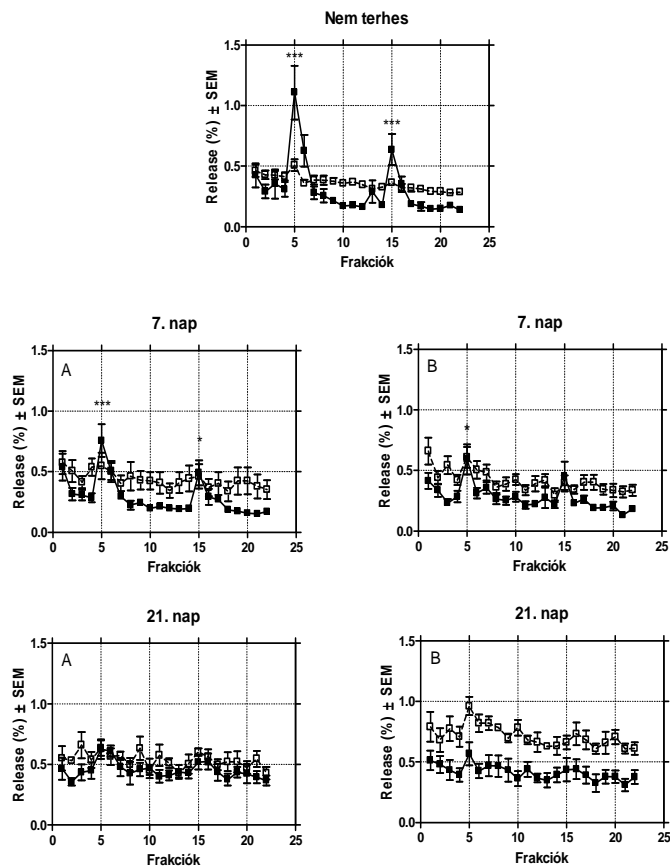
- *Az izolált szervi vizsgálatok eredményei*

A noradrenalin nem volt hatással a nem terhes uteruszra, ugyanakkor az α -methyldopával kezelt nem terhes uterusz spontán aktivitása magasabb volt, mint a kontroll szöveté, anélkül, hogy érzékenyebbé vált volna az α -adrenerg stimulációra (4A. ábra). A terhesség 7. napján a noradrenalin gyenge dóziszfüggő kontrakciókat váltott ki a kontroll csoportban, és intenzívebb kontrakciókat a kezelt csoportban (4B. ábra). A terhesség 21. napján a noradrenalin dóziszfüggően fokozta a kontrakciókat, nem volt különbség a kezelt és a nem kezelt csoport között.

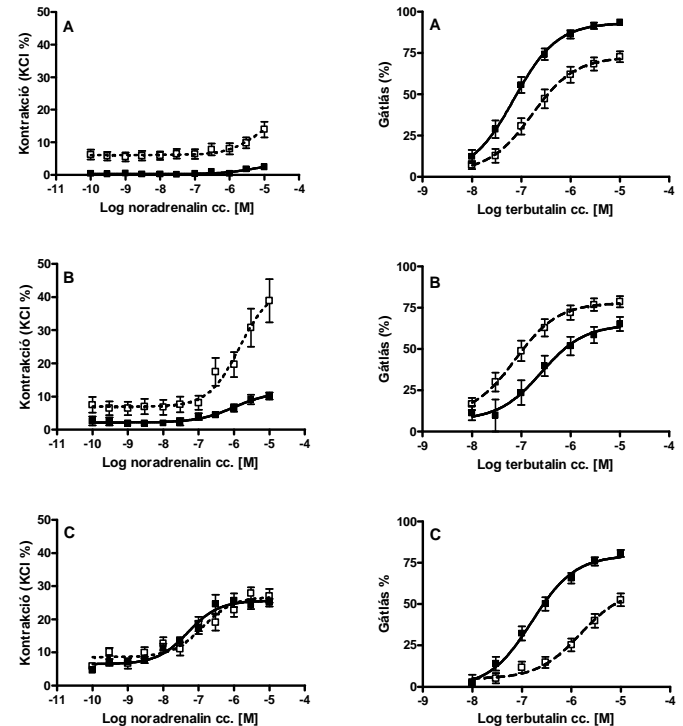
A továbbiakban a terbutalin myometriumra gyakorolt relaxáló hatását vizsgáltuk, azt találtuk, hogy a terbutalin dóziszfüggően gátolta a KCl által kiváltott kontrakciókat (5. ábra). Az α -methyldopa kezelés a terbutalin dózis-hatásgörbét enyhén jobbra tolta és szignifikánsan csökkentette a maximális hatást is a nem terhes állatokban. A terhesség 7. napján a kezelés növelte a terbutalin által kiváltott maximális hatást. A terhesség végére az α -methyldopa kezelés szignifikánsan csökkentette a terbutalin relaxációs hatását, mind a maximális hatás, mind az EC₅₀ érték tekintetében.



2. ábra Az elektromos ingerlés hatására létrejött frakcionális $[^3\text{H}]$ noradrenalin felszabadulás a myometriális mintákból, nem terhes állapotban (A), és a terhesség 7. (B), 14. (C) és 21. (D) napján. * a $P < 0,05$ és ** a $P < 0,01$ jelenti, a nem terhes értékhez viszonyítva. A terhesség alatt, ■ az implantáció, a □ az implantációk közötti helyekről származó mintákat jelöli



3. ábra Az α -methyldopa kezelés hatása az elektromos ingerléssel kiváltott frakcionális [3 H]noradrenalin felszabadulásra a myometriális mintákból, nem terhes állapotban, (felső grafikon), a 7. napon (középső grafikonok) és a 21. napon (alsó grafikonok), A – az implantációk közötti helyekről származó minták B – az implantációk helyekről származó minták. * $P < 0,05$ és *** $P < 0,001$ a nem kezelt értékhez viszonyítva. ■ a kontroll értéket jelöli, □ az α -methyldopa kezelt értéket jelöli.



4. ábra Az α -methyldopa kezelés hatása a noradrenalin által kiváltott myometriális kontraktilitásra, nem terhes állapotban (A), a terhesség 7. (B) és 21. napján (C). ■ a kontroll értéket, □ az α -methyldopa kezelt értéket jelöli

5. ábra Az α -methyldopa kezelés hatása a terbutalin által kiváltott relaxációs hatásra, nem terhes állapotban (A), a terhesség 7. (B) és 21. napján (C). ■ a kontroll értéket, □ az α -methyldopa kezelt értéket jelöli.

• A radioligand kötési vizsgálatok eredményei

Azért, hogy magyarázatot találjunk az izolált szervi vizsgálatok eredményeire, megmértük az α_2 és β_2 adrenerg receptorok denzitását és affinitását radioligand kötési technika felhasználásával.

Az α_2 -adrenerg receptorok esetében a B_{max} és K_d értékek magasabbak voltak a terhesség 7. napján, mint a nem terhes állapotban, de a terhesség végén mindkét paraméter értéke visszatért a nem terhes állapotban mért értékekhez. Az egyetlen,

a kezeléssel összefüggésbe hozható, szignifikáns változást a K_d értékében mértük, mely a terhesség 7. napján csökkent. A β -adrenerg receptorok denzitásában nem volt terhesség függő változás, míg a K_d nőtt a terhesség végére, és a kezelés hatására a K_d szignifikánsan növekedett a terhesség 21. napján.

Diszkusszió

Az adrenerg idegek terhesség alatti denervációja a méhben egy jól leírt jelenség több különböző fajnál, mint a tengerimalacnál, a patkánynál vagy az embernél. Azonban az a mai napig nem világos, hogy mi váltja ki ezt a jelenséget, és ez csak az uterusra jellemző-e. Minden erről szóló ismeretünk hisztokémiai vizsgálatokból származik, ezt nem vizsgálták korábban funkcionális szempontból. Célul tűztük ki az adrenerg neuronok funkciócsökkenésének vizsgálatát, mely megközelítésnek egy nagy előnye van. Már a terhesség 7. napján szignifikáns csökkenést mértünk a myometriális adrenerg neuronok funkciójában, másrészt olyan, funkcióbeli csökkenést találtunk, mely hisztokémiai módszerekkel még nem volt kimutatható. A terhesség első harmadának végén, jelentős eltérés volt a mind a noradrenalin felszabadulásban, mind a felvételben az implantációs helyek és az implantációk közötti helyek között. Ez azt a feltevést támasztja alá, hogy a terhesség indukálta denervációban fötöplacentáris faktorok is szerepet játszanak. Ennek a funkcionális megközelítésnek azonban egy hátránya is van: nem tudunk különbséget tenni az izomszövet és az erek denervációja között.

Eredményeink egyértelműen azt mutatják, hogy a cervix adrenerg funkciói jelentősen csökkennek, melyet egyértelműen jelez a transzmitter felvétel csökkenése, de nem látszik az elektromos ingerre történő felszabadulásban, ebből arra következtethetünk, hogy a transzmitter felvevő kapacitás érzékenyebb indikátora az adrenerg idegek funkciójának, mint a transzmitter felszabadulás.

Immunhisztokémiai módszerekkel a korai reinnerváció már 48 órával a szülés után kimutatható, vizsgálataink során azt találtuk azonban, hogy az adrenerg idegek funkciója a szülés után 4 héttel a myometriumban és 2 héttel a cervixben sem állt teljesen helyre. Összefoglalásul elmondható, hogy a funkcionális csökkenés hamarabb kezdődik, mint a strukturális, és a funkció helyreállításához több időre van szükség.

Az α -methyldopa, egy széles körben használt szer a terhesség során előforduló hipertónia kezelésére, az egyik legbiztonságosabb szernek számít, mivel rengeteg tapasztalat áll rendelkezésre klinikai használatával kapcsolatban. A rengeteg klinikai tapasztalat ellenére, vérnyomáscsökkentő hatásának felismerése óta már többször újra kellett gondolni hatásmechanizmusát. A legszélesebben elterjedt elmélet szerint, az α -methyldopa, a központi idegrendszerben, az α_2 -adrenerg receptorok stimulálásán keresztül fejti ki vérnyomáscsökkentő hatását, az efferens szimpatikus tónus csökkentésével. Annak ellenére, hogy évtizedek óta része a nőgyógyászati gyakorlatnak, közvetlen uterotróp hatásáról kevés adat áll rendelkezésre.

A transzmitter felszabadulási eredményeink azt mutatták, hogy az α -methyldopa kezelés gyakorlatilag megszüntette az elektromos ingerrel kiváltható noradrenalin felszabadulást, mind nem terhes állapotban, mind a terhesség korai szakaszában. Jelen kísérletekben, az α -methyldopa erősebben gátolta az implantációk közötti helyekről történő transzmitter felszabadulást, mint az implantációs helyekről.

Azonban a felszabadulás mindkét esetben gyakorlatilag teljesen megszűnt a terhesség 7. napján, ezzel is azt jelezve, hogy ez a statisztikai különbség csak annak köszönhető, hogy az implantációs helyek fiziológiásan már jobban denerválódtak. Éppen ezért az α -methyldopa kezelés, mintha felgyorsítaná az adrenerg rostok fiziológiás denervációját a terhes uterusban. A szöveti aktivitás mérések eredményei is ezt az elméletet támasztják alá. A terhesség végére ez a denerváció még előrehaladottabb lesz, mely az elektromos ingerlés hatástalanságához vezet, így az α -methyldopa kezelés már nem képes tovább csökkenteni a felszabadulást. Ennek a transzmitter felszabadulás gátló hatásnak a mechanizmusa nem ismert, de irodalmi adatok szerint az α_{2A} típusú adrenerg receptorokon keresztül mediálódik.

Az α -adrenerg receptorokon mediált kontrakciókra nem volt hatással az α -methyldopa kezelés, a nem terhes és a késő terhes állatokban, de korai terhességben fokozta azokat. A kezelés csökkentette a terbutalin kontrakció gátló hatásának maximumát és hatékonyságát a nem terhes, valamint a késő terhes állatokban, míg nem befolyásolta azt a terhesség korai szakaszában. Ezeket az eredményeket összegezve elmondható, hogy a terhesség mindhárom szakaszában

ugyanazt a változást okozza: a szimpatomimetikumok hatását a fokozott kontraktilitás irányába tolja el, akár a β -receptor mediált relaxációs hatás csökkentésével, akár az α -receptor mediált kontrakciók fokozásával. Ezeknek az az adrenerg agonisták hatásában bekövetkező, a terhesség idejétől és a kezeléstől függő változásoknak a háttere nem ismert.

Ha feltesszük, hogy az α -methyldopa által, a szimpatomimetikumok farmakológiai hatásaiban kiváltott változások hasonló hatást váltanak ki az emberi szervezetben is, akkor ennek fontos szerepe lehet a terápiában, a háttérben meghúzódó mechanizmustól függetlenül. Mivel számos recept nélküli gyógyszer tartalmaz α -receptor agonistákat (pl. nazális dekongesztánsok), ezek használata jelentős mértékben fokozhatja az uterusz kontraktilitását abban az esetben, ha ezzel párhuzamosan a terhesség indukálta magas vérnyomást α -methyldopával kezeljük. Másrészt a terbutalin csökkent relaxációs hatása azt is jelentheti, hogy az α -methyldopa csökkentheti a β -mimetikumokra alapozott tokolitikus terápia hatékonyságát, ezzel is növelve a koraszülés veszélyét.

Mivel nincs közvetlen adat arra vonatkozóan, mely kizárná az eredményeinkhez hasonló, az adrenerg agonistákra gyakorolt moduláló hatást, ezért a szimpatomimetikumokat nagy körültekintéssel kell használni α -methyldopával kezelt terhes nők esetében.

Kísérleteink eredményei arra engednek következtetni, hogy a szuperfúzió egy jól használható rendszer a farmakológiai manipuláció és a patológias állapotok (pl. terhesség által kiváltott magas vérnyomás, gesztációs diabétesz) denervációs folyamatra gyakorolt hatásának vizsgálatára.

Eredményeink hozzájárulnak a terhesség indukált adrenerg denerváció mélyebb megértéséhez. Kimutattuk, hogy a funkciócsökkenés hamarabb kezdődik, mint a strukturális denerváció, és a funkció helyreállása is több időt vesz igénybe.

Az α -methyldopával végzett kísérleteink kimutatták, hogy ez a terhességi hipertóniában elterjedten használt szer, befolyásolja a szimpatomimetikumok terhes uteruszra kifejtett hatását, melynek akár humán vonatkozásai is lehetnek.

Az értekezés alapját képező közlemények

I. Zupkó I, Csonka D, Falkay G:

A rat model for functional characterization of pregnancy-induced denervation and posztpartum reinnervation in the myometrium and cervix: a superfusion study. Reproduction. 2005 Nov;130(5):743-9.

II. Csonka D, Zupkó I, Minorics R, Márki A, Csík G, Falkay G:

The effects of alpha-methyldopa on myometrial noradrenalin release and myometrial contractility in rat. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(8):986-94.

III. Csonka D, Kormányos Z, Csík G, Zupkó I, Falkay G:

Szuperfúziós technika alkalmazása a myometriális adrenerg transzmisszió vizsgálatára
Magy Nőorv L 71: 121-6 (2008)

Előadások és poszter prezentációk:

- Csonka D**, Zupkó I, Falkay G: A terhesség által kiváltott adrenerg denerváció funkcionális vizsgálata patkány uteruszon. Ph.D. Tudományos Napok 2004, Budapest, 2004. IV. 8-9.
- Csonka D**, Zupkó I, Falkay G: Adrenerg denerváció vizsgálata szuperfúziós technikával terhes patkány uteruszon és cervixen. A Magyar Tudomány Ünnepe Szegeden, Szeged, 2004. XI. 2-19.
- Zupkó I, **Csonka D**, Falkay G: Functional investigation of pregnancy-induced adrenergic denervation of the uterus in the rat. 4th Congress of the Federation of the European Pharmacological Societies, Porto, Portugal, 2004. VII. 14-17. [*Fund Clin Pharmacol* 18 Suppl 1: 39 (2004)]
- Zupkó I, **Csonka D**, Falkay G: Superfusional investigation of adrenergic innervation of the uterus during pregnancy and postpartum period in the rat. 10th Symposium of the Austrian Pharmacological Society, Vienna, Austria, 2004. IX. 23-16. [*Pharmacology* 72: 146 (2004)]
- Csonka D**, Zupkó I, Csík G, Falkay G: Az α -metildopa myometriális simaizomzatra kifejtett hatásának funkcionális vizsgálata patkányon. Ph.D. Tudományos Napok 2005, Budapest, 2005. IV. 14-15.
- Csonka D**, Zupkó I, Csík G, Falkay G: The effect of alpha-methyldopa on the myometrium in rat. 1st International Symposium in Hot Topics & Controversies in Perinatal Medicine, Rhodes Island, Greece, 2005. VI. 16-19.
- Zupkó I, **Csonka D**, Csík G, Falkay G: The effect of α -methyldopa treatment on the myometrial noradrenalin release and contractility of the rat. A Magyar Experimentális Farmakológia Tavaszi Szimpóziuma, Budapest, 2005. VI. 6-7.
- Csonka D**, Kormányos Z, Zupkó I, Falkay G: A hormonális státusz hatása a noradrenalin felszabadulásra humán myometriumban. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII., Budapest, 2006. V. 25-27.
- Csonka D**, Kormányos Z, Zupkó I, Falkay G: Hormone replacement therapy decreases noradrenalin release in human myometrium. 15th World Congress of Pharmacology, Beijing, China, 2006. VII. 2-7. [*Acta Pharmacol Sin* 27 Suppl 1: P420063 (2006)]
- Csonka D**, Márki Á, Csík G, Zupkó I, Falkay G: Functional investigation of myometrial adrenergic transmission in pregnant rats: Superfusion studies. International Workshop - Adrenergic Transmission: from Benchside to Bedside, Visegrád, 2006. X. 6-7.
- Csonka D**, Zupkó I, Márki Á, Falkay G: Az α -metildopa myometriális simaizomzatra kifejtett hatásának funkcionális vizsgálata patkányon. Ph.D. Tudományos Nap, Szeged, 2006. V. 3.